

Universidade de Lisboa – Faculdade de Medicina Dentária



O tabaco como factor de risco para a doença periodontal

Cláudia Sofia Cabrita Duarte

Mestrado Integrado em Medicina Dentária

2013

Universidade de Lisboa – Faculdade de Medicina Dentária



O tabaco como factor de risco para a doença periodontal

Dissertação orientada pela Doutora Susana de Canto Noronha

Cláudia Sofia Cabrita Duarte

Mestrado Integrado em Medicina Dentária

2013

“O sucesso nasce do querer, da determinação e persistência em se chegar a um objetivo.
Mesmo não atingindo o alvo, quem busca e vence obstáculos, no mínimo fará coisas
admiráveis.”

José de Alencar

Agradecimentos

À Doutora Susana Noronha, pela orientação fornecida ao longo do desenvolvimento deste trabalho. Um muito obrigada pela disponibilidade sempre demonstrada, pelos conselhos e por toda a ajuda sempre que necessitei.

Aos meus pais, à minha irmã e aos meus avós, por todo o amor e apoio que sempre me deram, não só ao longo do meu percurso académico, mas ao longo de toda a minha vida. Por acreditarem sempre em mim e por me terem dado as ferramentas essenciais para ser a pessoa que hoje sou.

Ao Gonçalo, pelo amor e amizade a que todos os dias me habituou. Pela paciência nas alturas mais atarefadas e pelo incentivo constante em tentar superar-me e tornar-me uma pessoa melhor.

À Ana Torres, à Ana Filipa Gonçalves, à Catarina Eusébio e a todos os meus Amigos, por estarem sempre ao meu lado, pela amizade e suporte constantes, pela partilha dos momentos bons e dos menos bons de todos os dias e pelo especial apoio em épocas de exames e de muito trabalho.

RESUMO

O tabaco tem sido apontado como causa de diversas doenças. Entre elas, encontra-se a doença periodontal, sendo que esta relação tem vindo a ser estudada desde há aproximadamente 20 anos. Actualmente, o tabaco é considerado um factor de risco para a doença periodontal, no entanto, os mecanismos por detrás desta relação ainda são pouco claros.

Simultaneamente, o tabaco desencadeia também alterações na resposta do paciente às diversas modalidades de tratamento. Pacientes fumadores parecem apresentar resultados menos favoráveis após tratamento periodontal não cirúrgico, cirúrgico e antibioticoterapia, comparativamente a não fumadores. O periodontologista deve então adequar a sua abordagem clínica a este tipo de pacientes, optando pelas terapias que mais os beneficiam. No entanto, este assunto é pouco abordado na literatura, não existindo ainda qualquer tipo de orientações disponíveis para o clínico.

A cessação tabágica, contudo, parece ser benéfica, tanto na progressão da doença como na resposta ao tratamento. Como tal, pacientes fumadores devem ser aconselhados sobre os benefícios da cessação tabágica e incentivados a deixar de fumar, sendo que existem alguns modelos de actuação que auxiliam o médico dentista neste aconselhamento.

O estudo da relação entre o tabaco e a doença/tratamento periodontal tem sofrido um grande avanço nos últimos anos. No entanto, os estudos disponíveis são ainda inconclusivos, sendo que a grande maioria apresenta elevado grau de viés. São necessárias então mais investigações, uma homogeneização dos critérios das mesmas e estudos com *follow up* a longo prazo, de modo a clarificar este tema.

Palavras-chave

Tabaco; factor de risco; doença periodontal; tratamento periodontal; cessação tabágica.

ABSTRACT

Smoking has been associated to several diseases. Among them is periodontal disease and this relationship has been studied for about 20 years. Actually, tobacco is considered a major risk factor for periodontitis; however, the mechanisms behind this relationship are still unclear.

Tobacco also plays a role in the patient's response to the several treatment modalities. Smokers seem to have less favorable outcomes to non-surgical and surgical treatment and to antibiotic therapy, when compared with non-smokers. The periodontologist should modify his clinical approach when treating these patients, choosing the therapies that will favor them the most. Nevertheless, this subject is still poorly addressed in the literature and guidelines aren't still available.

Tobacco cessation, however, appears to be beneficial in both disease progression and response to treatment. As such, smoking patients should be advised about the benefits of habit cessation and encouraged to quit smoking. There are some actuation models available that are helpful to the dentists who want to provide this kind of counseling to their patients.

The study of the relationship between smoking and periodontal disease and treatment showed a great progress in recent years. However, the available studies are still inconclusive, since the majority has high risk of bias. To the understanding of this subject, further investigations with homogeneous criteria and long term follow up are required.

Keywords

Tobacco; risk factor; periodontal disease; periodontal treatment; smoking cessation.

Índice

Resumo.....	iii
Palavras-chave.....	iii
Abstract.....	iv
Keywords.....	iv
1. Introdução.....	1
2. A doença periodontal.....	2
3. O tabaco e a doença periodontal.....	5
3.1 Características clínicas.....	5
3.2 Microbiologia.....	6
3.3 Resposta imune.....	7
3.4 Vascularização dos tecidos.....	7
4. Tratamento periodontal no paciente fumador.....	8
4.1 Tratamento periodontal não cirúrgico.....	8
4.1.1 Resultados clínicos.....	8
a. Profundidade de sondagem e nível de inserção clínico.....	9
b. Hemorragia após sondagem.....	10
4.1.2 Diferenças microbiológicas subgengivais.....	11
4.2 Tratamento cirúrgico.....	13
4.3 Antibioticoterapia.....	16
4.3.1 Antibióticos sistémicos.....	17
a. Azitromicina.....	17
b. Metronidazol/metronidazol e amoxicilina.....	18
c. Doxiciclina em doses subantimicrobianas.....	20
4.3.2 Antibióticos tópicos.....	21
5. Abordagem do paciente fumador com doença periodontal.....	24
a) Efeitos da cessação tabágica no periodonto.....	24
b) O tratamento periodontal adequado ao paciente fumador.....	26
c) O papel do médico dentista – a cessação tabágica.....	27
6. Conclusão.....	29
Referências bibliográficas.....	vii

1. Introdução

O tabaco contém mais de 2500 substâncias químicas, sendo que muitas delas são carcinogénicas para o ser humano (National Toxicology, 2011). Ao longo dos anos, tem sido referido como causa de diversas doenças, tais como cancro, doença pulmonar obstrutiva crónica ou doença cardiovascular (Hausmann, 2012), e entre os seus constituintes podemos encontrar, por exemplo, óxidos de carbono e azoto, elementos radioactivos e também nicotina, substância esta que causa adicção e produz vários efeitos toxicológicos. Os fumadores são expostos a estes produtos primariamente através da inalação; contudo, alguma exposição pode ocorrer através da absorção de químicos presentes no tabaco ou no seu fumo directamente através da cavidade oral e periodonto (National Toxicology, 2011).

O tabaco tem sido apontado como um dos principais e mais prevalentes factores de risco para o início e progressão da doença periodontal (Dastoor et al., 2007, Johnson and Guthmiller, 2007, Burt, 2005, Bergstrom, 2004, Heasman et al., 2006). O termo “factor de risco” descreve uma condição - ambiental, comportamental ou inerente ao próprio indivíduo – cuja associação com a ocorrência de uma determinada doença foi confirmada através de estudos longitudinais (Burt, 2005). Os estudos efectuados sobre o tema demonstraram que fumar aumenta cerca de 2 a 20 vezes o risco de desenvolvimento desta doença (Bergstrom, 2004), sendo que os efeitos são dependentes da dose (Chambrone et al., 2009, Heasman et al., 2006, Labriola et al., 2005, Bergstrom et al., 2000, Bergstrom, 2004, Grossi et al., 1996).

Esta associação foi inicialmente identificada através de uma análise de dados do *National Health and Nutrition Examination Survey in the United States* (NHANES I), que mostrou uma associação entre o hábito tabágico e a doença, independentemente da higiene oral, idade ou outros factores. Diversos estudos realizados sobre o tema demonstraram uma prevalência superior de periodontite nos fumadores, tendo-se verificado também que cerca de 90% das pessoas que apresentam recidiva da doença após tratamento são fumadores (Burt, 2005).

A maioria dos estudos sobre o assunto são estudos transversais, que permitem o estabelecimento de uma associação entre potenciais factores de risco, tal como o tabaco, e a ocorrência da doença. Contudo, não permitem conclusões sobre relações causa-efeito. Para tais conclusões, são necessários estudos longitudinais ou de corte, que

permitem detectar alterações que ocorrem com o passar do tempo e, desta maneira, têm um potencial de revelar efeitos causais. Os estudos de corte são os meios mais poderosos de investigação dos possível efeitos causais do tabaco. Os resultados dos poucos estudos de corte existentes que comparam fumadores e não fumadores no que diz respeito à prevalência ou severidade da doença periodontal indicam unanimemente que a esta afecta com maior frequência e severidade indivíduos fumadores. Estudos incluindo antigos fumadores concluem que estes são menos frequentemente afectados do que os fumadores ou que exibem doença menos severa. Tais observações são importantes e sugerem que deixar de fumar é benéfico do ponto de vista da saúde periodontal (Bergstrom, 2004).

Como tal, o objectivo desta revisão é explicar e identificar os mecanismos pelos quais o tabaco tem sido apontado como factor de risco para a doença periodontal e analisar as divergências na resposta ao tratamento periodontal dos pacientes fumador, não fumador e ex-fumador; pretende-se ainda elucidar o médico dentista sobre a abordagem do paciente fumador e incentivar ao aconselhamento sobre a cessação tabágica.

2. A doença periodontal

Doença periodontal é a designação atribuída a qualquer doença que afecte os tecidos que rodeiam e suportam o dente – o periodonto. Esta doença pode ter diversas causas, no entanto, o termo doença periodontal é geralmente utilizado para designar as condições inflamatórias causadas pela placa bacteriana formada em redor dos dentes – gengivite e periodontite (Pihlstrom et al., 2005).

A gengivite consiste na presença de inflamação gengival sem perda de inserção do tecido conjuntivo (Armitage, 2004). É a forma menos severa de doença periodontal, é causada pelo biofilme bacteriano e tem carácter reversível (Pihlstrom et al., 2005). Por outro lado, a periodontite implica a presença de inflamação gengival em locais com ocorrência de migração apical da inserção epitelial acompanhada pela perda de tecido conjuntivo e de osso alveolar. Na maioria dos pacientes, o desenvolvimento da periodontite é acompanhado de um aumento da profundidade de sondagem e da formação de bolsas periodontais (Armitage, 2004). Existe uma relação causa-efeito

evidente entre a má higiene oral e a gengivite; contudo, a relação da mesma com a periodontite é menos linear, uma vez que a expressão clínica da mesma está dependente da resposta do hospedeiro (Socransky and Haffajee, 2005, Burt, 2005).

O diagnóstico da doença periodontal é essencialmente clínico, sendo que é fundamental a análise de toda a informação recolhida durante a história e o exame clínico. A gengivite é assim classificada tendo em conta a sua severidade e as localizações envolvidas. A nível da severidade, esta pode ter carácter ligeiro, moderado ou severo, sendo que a avaliação deste parâmetro é baseada no grau de inflamação dos tecidos gengivais, tendo então um componente subjectivo e dependente do próprio clínico. Tendo em conta as localizações envolvidas, a doença pode caracterizar-se em localizada, quando afecta até 30% das localizações, ou generalizada, quando ultrapassa os 30% de localizações afectadas (Armitage, 2004).

A periodontite, por sua vez, pode ser diferenciada nas formas agressiva e crónica, que se distinguem tanto a nível da sua etiologia como da sua patogénese. A periodontite crónica é a forma mais comum, encontrando-se associada a depósitos substanciais de placa e cálculo, inflamação gengival, bolsas periodontais e perda de inserção. A sua evolução é geralmente lenta, podendo contudo apresentar períodos curtos de rápida destruição. Por sua vez, a periodontite agressiva é menos comum e mais frequente em pacientes jovens e saudáveis, sendo que os depósitos microbianos associados são reduzidos e inconsistentes com a extensa destruição tecidular observada. Tanto a periodontite crónica como a agressiva são também classificadas tendo em conta as localizações envolvidas. A periodontite crónica é designada de localizada quando a doença afecta 30% das localizações e de generalizada quando envolve mais de 30%, à semelhança da gengivite (Armitage, 2004), enquanto que a periodontite agressiva diz-se localizada quando afecta apenas as áreas interproximais de, no máximo, dois dentes para além de primeiros molares e incisivos permanentes, e generalizada quando a destruição envolve, no mínimo, três dentes além dos incisivos e primeiros molares permanentes (Lang et al., 1999). A periodontite crónica pode ser ainda classificada segundo a sua severidade, podendo ter carácter ligeiro, moderado ou severo. Esta classificação é obtida através da medição do nível de inserção clínico, com auxílio a uma sonda periodontal e medindo a distância desde a junção amelocementária até à base do sulco/bolsa num total de 6 localizações por dente. A periodontite ligeira compreende então uma perda de inserção entre 1 e 2 mm, a moderada entre 3 e 4 mm e a severa

encontra-se presente quando temos perdas de inserção iguais ou superiores a 5 mm (Armitage, 2004).

A evidência científica indica que a doença periodontal está associada à presença de comunidades microbianas complexas na bolsa periodontal, sendo que os pacientes com esta condição apresentam contagens mais elevadas de microrganismos e existência de espécies específicas de patógenos periodontais. É frequente a presença de bactérias anaeróbias gram-negativas, incluindo espécies como *Aggregatibacter actinomycetemcomitans*, *Tannerella forsythia*, *Porphyromonas gingivalis*, *Prevotella intermedia*, *Fusobacterium nucleatum*, *Campylobacter rectus* e *Treponema denticola* (complexos laranja e vermelho de Socransky), que tendem a ser mais frequentes em localizações com grandes profundidades de sondagem (Burt, 2005, Socransky and Haffajee, 2005).

Adicionalmente aos microrganismos patogénicos do biofilme, factores genéticos e ambientais podem também contribuir para o desenvolvimento da doença periodontal. São exemplos desses factores hábitos comportamentais como o tabaco ou o álcool, condições como o stress ou a má nutrição e patologias como a diabetes mellitus, osteoporose ou doença cardiovascular (Burt, 2005). Contudo, a relação inversa também pode ocorrer, sendo que a doença periodontal tem sido associada, entre outros, a complicações na gravidez, doença cardiovascular e enfarte do miocárdio, doença pulmonar e diabetes, embora as relações causais ainda não tenham sido completamente elucidadas (Pihlstrom et al., 2005).

As doenças periodontais apresentam prevalência elevada, afectando mais de 90% da população mundial, sendo a periodontite a principal causa de perda dentária nos adultos (Pihlstrom et al., 2005). Assim, é de extrema importância apostar na sua prevenção e intervir, proporcionando ao paciente um tratamento adequado de modo a evitar as complicações que advêm da doença. A prevenção da gengivite e periodontite é então baseada no controlo dos seus factores causais e de risco, através da informação e aconselhamento do paciente, e na instrução do mesmo acerca da sua higiene oral, proporcionando assim uma remoção eficaz do biofilme bacteriano. O tratamento da doença estabelecida passa também pelos pontos referidos anteriormente, havendo no entanto um papel adicional por parte do médico dentista. Este poderá abranger a remoção da placa bacteriana e cálculo das superfícies dentárias do paciente com auxílio

a instrumentos manuais ou mecanizados – tratamento periodontal não cirúrgico, pela recomendação da utilização de fármacos antibióticos ou antissépticos e/ou pela realização de cirurgia periodontal (Pihlstrom et al., 2005).

3. O tabaco e a doença periodontal

A associação entre tabaco e doença periodontal tem sido estudada desde há aproximadamente 20 anos e existe evidência convincente de que os fumadores apresentam maior grau de destruição periodontal do que os não fumadores (Bergstrom, 2004). A doença periodontal em fumadores parece ainda ter início em idades mais precoces (Pucher et al., 1997).

Embora os mecanismos por detrás desta influência ainda não se encontrem completamente esclarecidos, podem ser descritos diversos efeitos e alterações desencadeadas pelo tabaco tanto a nível clínico como na microflora do hospedeiro, resposta imune e vascularização tecidular (Bergstrom, 2004).

3.1 Características clínicas

O tabaco agrava as características clínicas da doença periodontal, levando a um maior risco de perda de inserção clínica e perda óssea, de aumento do número de localizações com bolsas profundas, da prevalência e severidade de defeitos ósseos verticais e da incidência de perda dentária (Dastoor et al., 2007, Johnson and Guthmiller, 2007, Bergstrom, 2004). Os fumadores tendem ainda a apresentar maior número de dentes com envolvimento de furca, tecidos gengivais com aparência fibrótica (Johnson and Guthmiller, 2007) e maior quantidade de cálculo dentário (Johnson and Guthmiller, 2007, Burt, 2005).

O tabaco altera também a resposta inflamatória, retardando o aparecimento dos sinais inflamatórios como eritema, edema e hemorragia em doentes periodontais (Bergstrom, 2004).

3.2 Microbiologia

A maioria dos estudos sobre a microbiologia periodontal em pacientes fumadores conclui que estes possuem microflora semelhante aos não fumadores; contudo, alguns estudos observaram que os pacientes com hábitos tabágicos apresentam contagens mais elevadas de patógenos periodontais putativos, sugerindo que o tabaco poderá promover o crescimento de certas espécies bacterianas (Dastoor et al., 2007, Wan et al., 2009, Johnson and Guthmiller, 2007, Burt, 2005, Bergstrom, 2004, Kremer et al., 2000, Eggert et al., 2001, van Winkelhoff et al., 2001). No entanto, nenhum estudo mostrou que os fumadores possuem microrganismos que não estão presentes em não fumadores (Bergstrom, 2004).

Esta discrepância pode dever-se ao facto de fumadores exibirem mais frequentemente maior quantidade de bolsas periodontais e bolsas mais profundas, sendo que é sabido que bolsas profundas sofrem maior colonização bacteriana do que as mais superficiais (Bergstrom, 2004). Além disso, os patogéneos periodontais mais destrutivos parecem conseguir crescer em bolsas ligeiras a moderadas em pacientes fumadores, enquanto que em não fumadores estes apenas se desenvolvem em bolsas profundas. Tal poderá dever-se a condições aumentadas de anaerobiose ou à aquisição de características patogénicas particulares por parte dos microrganismos em causa, embora sejam necessários mais estudos para confirmar estes factos (Eggert et al., 2001).

Questiona-se também se os pacientes fumadores terão tendência a acumular maiores quantidades de placa, no entanto, os estudos sobre esta teoria são pouco coerentes (Burt, 2005). Apesar de pacientes com hábitos tabágicos apresentarem geralmente maiores níveis de placa bacteriana, a sua formação não parece ser influenciada pelo tabaco; tal pode dever-se apenas ao facto de tanto o tabaco como a fraca higiene oral serem mais prevalentes em estratos socioeconómicos mais baixos. Em constraste, fumar parece influenciar a calcificação dos depósitos microbianos supra e subgingivais, existindo mesmo evidência de que a formação de cálculo subgingival é mais prevalente e severa nos pacientes fumadores (Bergstrom, 2004).

3.3 Resposta imune

O tabaco altera a resposta imune na medida em que diminui a sua capacidade de combater efectivamente os patogénios (Dastoor, Travan et al. 2007; Wan, Leung et al. 2009). Os fumadores exibem elevadas contagens de leucócitos na sua circulação sistémica, no entanto, a influência do tabaco nas reduzidas contagens de polimorfonucleados (PMNs) no sulco gengival não está bem esclarecida. A viabilidade dos PMNs e as suas funções, tais como fagocitose, produção de superóxido e peróxido de hidrogénio, expressão de integrinas e produção de inibidores das proteases, parece também ser alterada pelo fumo ou por vários outros componentes do tabaco. É sabido que estes leucócitos desempenham um papel fundamental tanto na protecção do hospedeiro como na destruição tecidual - o tabaco parece estimular particularmente o seu potencial destrutivo (Johnson and Guthmiller, 2007). Outros mecanismos incluem a diminuição dos níveis de imunoglobulina G2 sérica, a produção aumentada de moléculas pró-inflamatórias tais como PGE2, elastase e MMP-8 (Dastoor et al. 2007; Wan et al. 2009), a diminuição da proliferação de células B e T (Johnson and Guthmiller, 2007), efeitos negativos nas citoquinas e na produção de factores de crescimento, inibição do crescimento dos fibroblastos (Chambrone et al., 2009) e da produção de colagénio pelos mesmos e consequentemente menor inserção dos fibroblastos do ligamento periodontal às superfícies radiculares (Chambrone et al., 2009, Burt, 2005). Foram ainda detectadas interacções entre o tabaco e polimorfismos do grupo de genes da IL-1, sendo que uma associação entre os dois parece aumentar significativamente o risco e a severidade da doença periodontal (Burt, 2005, Meisel et al., 2002).

3.4 Vascularização dos tecidos

O tabaco demonstrou também efeitos prejudiciais a longo prazo na vascularização dos tecidos periodontais, redução crónica do volume sanguíneo gengival, dos níveis de fluido gengival crevicular e da saturação de oxigénio da hemoglobina (Chambrone et al., 2009).

Está também ainda por elucidar se os danos periodontais resultam dos efeitos locais intraorais ou de efeitos sistémicos. O facto dos sinais da doença periodontal em fumadores serem particularmente pronunciados na região maxilar anterior sugere uma acção local, não existindo contudo evidência científica que suporte esta teoria (Bergstrom, 2004).

O acto de fumar tem sido também indicado como um factor que reduz a efectividade do tratamento periodontal (Labriola et al., 2005, Bergstrom, 2004). Como resultado, os fumadores parecem ter uma resposta terapêutica menos favorável ao tratamento periodontal não cirúrgico e cirúrgico e à terapia antibiótica (Meulman et al., 2012, Dastoor et al., 2007, Wan et al., 2009).

4. Tratamento periodontal no paciente fumador:

4.1 Tratamento periodontal não cirúrgico (TPNC)

O biofilme é o factor etiológico primário para o desenvolvimento da doença periodontal. Assim, o objectivo primordial do tratamento é a destruição desse mesmo biofilme, que está associado à destruição progressiva dos tecidos de suporte (Meulman et al., 2012). O TPNC é a terapia periodontal mais comumente utilizada tanto nas fases iniciais como de manutenção do tratamento (Cugini et al., 2000) e está bem documentado que a mesma é efectiva para atingir o objectivo anteriormente referido (Meulman et al., 2012). No entanto, aparentemente, os fumadores respondem de forma menos favorável a este tratamento do que os não fumadores (Labriola et al. 2005).

4.1.1 Resultados clínicos

Os estudos que comparam os resultados clínicos do TPNC em fumadores e não fumadores são diversos e discrepantes (Labriola et al., 2005). A maioria destes estudos foram efectuados a curto prazo, sendo que as investigações com *follow-up* superior a 12 meses são relativamente escassas (Bergstrom, 2004, Heasman et al., 2006, Darby et al., 2005, Ah et al., 1994). Grande parte dos autores observaram melhoria dos parâmetros clínicos no geral nos dois grupos de indivíduos, sendo que os pacientes com hábitos tabágicos não apresentaram melhoria tão significativa dos critérios avaliados como os

não fumadores (Heasman et al., 2006, Wan et al., 2009, Johnson and Guthmiller, 2007, Grossi et al., 1996, Hughes et al., 2006). Contudo, nem todos os estudos mostraram inequivocamente estes resultados (Preber and Bergstrom, 1986a, Pucher et al., 1997, Zuabi et al., 1999).

Os efeitos do tabaco nos resultados clínicos do tratamento mecânico parecem ser semelhantes tanto em pacientes com periodontite crónica como com periodontite agressiva (Heasman et al. 2006). O tabaco demonstrou ser um indicador do prognóstico pós-tratamento da periodontite agressiva mais importante do que a quantidade de placa, hemorragia após sondagem ou profundidade inicial de sondagem (Hughes et al., 2006).

Os parâmetros clínicos mais frequentemente avaliados são a profundidade de sondagem (PS), o nível de inserção clínico (NIC) e a hemorragia após sondagem (HAS).

a. Profundidade de sondagem e nível de inserção clínico

O tabaco tem desmonstrado proporcionar reduções inferiores das profundidades de sondagem (PS) (segundo Heasman et al., 2006, diferenças da ordem de 1mm) comparativamente a pacientes não fumadores, facto que parece ser relativamente consensual tanto em estudos a curto como a longo prazo (Bergstrom, 2004, Heasman et al., 2006, Darby et al., 2005, Labriola et al., 2005, Wan et al., 2009, Ah et al., 1994, Bergstrom et al., 2000, Preber et al., 1995, Tomasi et al., 2007, Preber and Bergstrom, 1986b, Kaldahl et al., 1996, Kinane and Radvar, 1997, Grossi et al., 1997, Renvert et al., 1998, Hughes et al., 2006). Alguns estudos apresentam conclusões contraditórias, referindo reduções de PS semelhantes em fumadores e não fumadores (Zuabi et al., 1999, Pucher et al., 1997, Preber and Bergstrom, 1986b). No entanto, na maioria dos estudos em questão, os pacientes fumadores apresentavam inicialmente menores PS do que os não fumadores e não foi feita uma quantificação do hábito tabágico ou distinção entre fumadores leves e pesados (Pucher et al., 1997, Zuabi et al., 1999).

As comparações entre o NIC após tratamento entre fumadores e não fumadores apresentam-se também inconsistentes. Se por um lado, alguns autores referem um menor ganho de inserção no primeiro grupo de indivíduos (Ah et al., 1994, Grossi et al.,

1996, Grossi et al., 1997, Kinane and Radvar, 1997, Kamma and Baehni, 2003, Van der Velden et al., 2003, Bergstrom, 2004, Darby et al., 2005, Heasman et al., 2006); por outro lado, muitos estudos não verificaram diferenças estatisticamente significativas a nível deste parâmetro (Labriola et al., 2005, Wan et al., 2009, Pucher et al., 1997).

São apresentadas na literatura duas possíveis explicações para estes resultados. O facto de alguns estudos terem demonstrado menor ganho de inserção em pacientes fumadores pode estar relacionado com a premissa de que, antes do tratamento, a ponta da sonda periodontal encontra-se mais próxima do nível de inserção real nos fumadores do que nos não fumadores, devido à menor penetração da mesma nos tecidos deste último grupo de pacientes (Van der Velden et al., 2003, Hughes et al., 2006, Biddle et al., 2001). A explicação apresentada para a semelhança de resultados do NIC entre ambos os grupos poderá ser o facto dos tecidos periodontais dos fumadores se encontrarem inicialmente menos edemaciados (Darby et al., 2005, Labriola et al., 2005). O aumento da vasoconstrição periférica, redução do fluxo sanguíneo e do número de vasos observado nos tecidos periodontais de fumadores foi relacionado com um menor grau de hemorragia e edema dos mesmos (Renvert et al., 1998); se tal se verificar, estes pacientes têm então menor capacidade de resolução do eritema e edema marginal e, consequentemente, menos tendência para a recessão gengival. Assim, compreende-se que pacientes fumadores apresentem uma redução inferior da PS mas um NIC semelhante a pacientes sem quaisquer hábitos tabágicos (Labriola et al., 2005). No entanto, e ainda relativamente à recessão gengival, apesar destes autores sugerirem esta hipótese, alguns estudos observam contudo níveis de recessão semelhantes em fumadores e não fumadores (Ah et al., 1994).

O tabaco parece ainda não reduzir de modo semelhante a resposta em todos os locais afectados. Ao invés disso, o seu efeito principal parece ser o aumento do número de localizações que não respondem ao tratamento (Hughes et al., 2006, Papantonopoulos, 1999).

b. Hemorragia após sondagem

Os resultados dos estudos que comparam a hemorragia após sondagem (HAS) antes e depois do tratamento em fumadores e não fumadores são igualmente contraditórios. Apesar de se ter verificado melhoria deste parâmetro em ambos os

grupos, em inúmeros estudos não se observaram diferenças estatisticamente significativas (Labriola et al., 2005, van Winkelhoff et al., 2001, Pucher et al., 1997). Contudo, outros autores observaram reduções de hemorragia mais acentuadas no grupo de pacientes não fumadores (Darby et al., 2005, Ah et al., 1994, Renvert et al., 1998, Preber and Bergstrom, 1986a).

Os efeitos prejudiciais do tabaco na resposta ao tratamento periodontal parecem ter um carácter dose-dependente. Estudos a longo prazo observaram um aumento significativo de perda óssea e quantidade de localizações com bolsas periodontais proporcionais ao aumento do consumo, duração do hábito e exposição ao mesmo (nº de cigarros diários x duração do hábito) (Bergstrom et al., 2000).

Heasman et al. (2006) observaram ainda que, após o TPNC, um maior número de fumadores necessitam de um tratamento mais prolongado e sugeriram que os fumadores poderão beneficiar de uma abordagem cirúrgica em primeira instância.

4.1.2 Diferenças microbiológicas subgengivais

No sentido de tentar compreender a origem desta discrepância de resultados entre pacientes fumadores e não fumadores, diversos estudos foram efectuados tendo como principal objectivo o estudo da microflora subgengival. Estes estudos, mais uma vez, apresentam-se incoerentes, sendo que, relativamente a pacientes com periodontite crónica, alguns deles verificaram que, após TPNC, pacientes fumadores demonstraram possuir prevalência e proporção superiores de certos tipos de patógenos periodontais, comparando com não fumadores (Eggert et al., 2001, Van der Velden et al., 2003, van Winkelhoff et al., 2001, Grossi et al., 1996), enquanto que outros observaram ainda que a microflora periodontal se apresentava semelhante nos dois grupos de indivíduos (Preber et al., 1995, Renvert et al., 1998).

As investigações que sugerem que fumadores possuem prevalência e proporção superiores de patógenos divergem ainda no tipo de microrganismos encontrados. Alguns estudos demonstram níveis superiores de patógenos exógenos (Haffajee et al., 1997, Van der Velden et al., 2003, Johnson and Guthmiller, 2007), enquanto que outros verificam presença aumentada apenas de espécies do complexo laranja, sendo que a

bactéria *T. forsythia* também demonstrou frequentemente presença aumentada (Grossi et al., 1996, Renvert et al., 1998, Eggert et al., 2001, van Winkelhoff et al., 2001). O motivo pelo qual estas bactérias tendem a persistir nas bolsas periodontais de fumadores não se encontra bem esclarecido; tem sido apenas especulado que tal pode estar eventualmente relacionado com uma resistência local do hospedeiro enfraquecida (van Winkelhoff et al., 2001). É importante notar também que estes patógenos putativos do complexo laranja precedem a colonização pelo complexo vermelho e então, suprimir estas espécies é um dos pontos mais importantes da terapia periodontal (Teles et al., 2006).

Relativamente aos estudos que observaram microflora periodontal semelhante em fumadores e não fumadores, apesar deste facto, os fumadores apresentaram ainda assim piores resultados clínicos, o que sugere que outros efeitos do tabaco para além da influência microbiológica podem ser responsáveis pelos piores resultados obtidos com o tratamento em fumadores (Preber et al., 1995).

Vários estudos sugerem também que, em pacientes fumadores e unicamente através do tratamento mecânico, a diminuição dos níveis de *A.actinomycetemcomitans* abaixo de níveis detectáveis é difícil, embora tal não se tenha verificado em todos os trabalhos de investigação (Van der Velden et al., 2003, Renvert et al., 1998).

Relativamente a pacientes fumadores com periodontite agressiva, o TPNC pareceu induzir nos mesmos uma redução marcada dos níveis de *T. forsythia*. Tal facto sugere que podem existir diferenças biológicas na resposta dos pacientes fumadores com periodontite crónica e periodontite agressiva à terapia periodontal. Esta discrepância requer investigação futura e pode reflectir diferenças na etiologia e patogénese destas duas formas de doença periodontal (Darby et al., 2005). Fumadores com periodontite agressiva demonstraram possuir também níveis inferiores de anticorpos contra os microrganismos *A. Actinomycetemcomitans*, *P. gingivalis* e *T. denticola* durante a fase de manutenção. Mais ainda, a avidez dos anticorpos contra *P. gingivalis* é também maior em não fumadores do que em fumadores. Em contraste, tais diferenças não foram observadas em pacientes que não receberam tratamento. Este facto pode indicar uma maturação da resposta imune durante o tratamento periodontal que será então menos desenvolvida nos fumadores (Mooney et al., 2001).

Os mecanismos pelos quais o tabaco exerce os seus efeitos deletérios na resposta ao TPNC ainda não são completamente compreendidos (Hughes et al., 2006). Estes poderão estar relacionados com diversos factores, tais como a alteração da resposta inflamatória e imune, a persistência de flora patogénica em fumadores após o tratamento (Labriola et al., 2005, Meulman et al., 2012) ou a natureza da mesma (Meulman et al., 2012). Está também por clarificar qual a direcção da relação causa-efeito observada entre os resultados clínicos e os resultados microbiológicos em pacientes fumadores: advirão as profundidades de sondagem superiores, após tratamento, da persistência aumentada de microrganismos nos tecidos periodontais de fumadores? (Haffajee et al., 1997, Darby et al., 2005). Se assim for, a resposta imunitária contra agentes infecciosos pode, mais uma vez, estar envolvida nas discrepâncias entre os resultados; uma vez que os fumadores apresentam uma diminuição da efectividade da sua resposta imune, tal poderá resultar numa eliminação inadequada de patogénios orais (Grossi et al., 1997, Darby et al., 2005), o que, aliado à cicatrização ineficaz mediada pelo tabaco, pode originar um resultado mais fraco ao tratamento periodontal (Grossi et al., 1997). Ou será, ao invés, o desenvolvimento aumentado da microflora anaeróbia uma consequência da persistência de bolsas mais profundas em pacientes fumadores? (Darby et al., 2005).

4.2 Tratamento cirúrgico

A destartarização e o alisamento radicular conseguem cumprir os objectivos primários do tratamento periodontal. Contudo, nas situações em que se mantêm, após o TPNC, profundidades de sondagem moderadas e severas, pode ser necessário tratamento cirúrgico para obter uma maior redução das profundidades e um ganho do nível de inserção clínico (Javed et al., 2012). A cirurgia de curetagem com auxílio a retalho representa uma abordagem cirúrgica de redução de bolsas cuja finalidade é o ganho de acesso às superfícies radiculares afectadas pela doença e osso respectivo de modo a realizar um alisamento radicular e desbridamento de tecidos moles mais efectivo. Esta terapia permite assim aumentar a probabilidade de manutenção dos dentes periodontalmente comprometidos durante mais tempo e em função, satisfazendo ao mesmo tempo a estética e o conforto do paciente (Scabbia et al., 2001). A maioria dos estudos optaram pela realização de cirurgia com preservação dos tecidos gengivais

existentes, sem osteoplastia ou ostectomia, e reposicionamento do retalho no nível em que este se encontrava pré-cirurgicamente. Esta técnica cirúrgica permite assim a maximização da sua reproductibilidade enquanto limita também a influência de variáveis intraoperatórias, tais como um deslocamento apical da margem gengival e contorno ósseo, nos resultados ao tratamento. Assim, o efeito do tabaco na cicatrização e remodelação tecidual podem ser avaliados de forma mais precisa (Scabbia et al., 2001).

Apesar de pacientes fumadores tenderem a apresentar resultados inferiores aos observados em não fumadores (Bostrom et al., 1998, Scabbia et al., 2001, Kim et al., 2007, Trombelli et al., 2003, Darby et al., 2005, Kaldahl et al., 1996, Ah et al., 1994), no geral, os resultados do tratamento cirúrgico foram favoráveis para todos os pacientes (Bostrom et al., 1998, Scabbia et al., 2001).

A maioria dos estudos verificam que, após cirurgia, fumadores apresentam ganho de NIC (Scabbia et al., 2001, Trombelli et al., 2003, Dastoor et al., 2007, Ah et al., 1994), diminuição da PS (Trombelli et al., 2003, Dastoor et al., 2007, Scabbia et al., 2001, Bostrom et al., 1998, Ah et al., 1994) e redução da HAS (Dastoor et al., 2007, Bostrom et al., 1998). Contudo, nem todos os estudos observaram reduções na HAS (Kaldahl et al., 1996). Nas localizações em molares com defeitos de furca classes I e II apenas uma percentagem muito reduzida de pacientes fumadores demonstrou encerramento completo do defeito nos 6 meses após a cirurgia (Trombelli et al., 2003).

Em termos de nível ósseo, fumadores não apresentaram qualquer alteração da altura óssea após tratamento (*follow up's* a longo prazo), enquanto que os não fumadores em particular exibiram um ganho (Bostrom et al., 1998).

No estudo de Scabbia et al., 2001, apenas 16% das localizações profundas em fumadores foram reduzidas para valores de PS pós-cirurgia menores ou iguais a 3mm, comparativamente aos 47% observados em não fumadores. Além disso, a frequência de localizações profundas que responderam positivamente ao tratamento com um ganho de NIC igual ou superior a 2mm foi significativamente mais baixa em fumadores, comparando com não fumadores. Estes resultados confirmam resultados prévios, que mostraram que o efeito negativo do tabaco é mais evidente em localizações inicialmente mais profundas. É necessária mais investigação nesta área de modo a clarificar as bases biológicas destes achados em fumadores (Ah et al., 1994).

No estudo de Kaldahl et al., 1996, no geral, as diferenças médias na PS e NIC tenderam a ser menos favoráveis em fumadores pesados, comparativamente a fumadores leves; contudo, as diferenças raramente se apresentaram estatisticamente significativas. Estas diferenças confirmam o efeito dependente da dose já previamente estudado por outros autores. Neste estudo, fumadores pesados foram definidos como aqueles que consumiam 20 cigarros/dia ou mais, contudo existem outras definições para fumador pesado na literatura. O nível relativamente baixo de consumo de cigarros diário utilizado para definir o grupo de pacientes fumadores pesados pode explicar o facto de que, apesar de existir uma tendência para os fumadores pesados responderem menos favoravelmente à terapia do que os fumadores leves, as diferenças não tenham sido estatisticamente significativas. As diferenças entre estes dois grupos de fumadores poderiam ser mais pronunciadas se um nível mais elevado de consumo, tal como um mínimo de 40 cigarros/dia, tivesse sido utilizado para definir o grupo de fumadores pesados. São necessários assim estudos futuros para examinar os efeitos de doses mais elevada de exposição ao tabaco nos resultados ao tratamento cirúrgico (Kaldahl et al., 1996).

O ganho de NIC foi ainda menos favorável em fumadores com periodontite agressiva (Kim et al., 2007).

Tendo em conta a microflora subgengival, os estudos apresentam mais uma vez resultados contraditórios. Van der Velden et al., 2003, concluíram que receber tratamento cirúrgico parece diminuir a probabilidade da existência de culturas positivas para *P.gingivalis*, *P.intermedia* e *F.nucleatum*. Por sua vez, Bostrom et al., 1998, não observaram quaisquer diferenças detectáveis entre fumadores e não fumadores a nível da ocorrência de patogénios periodontais após terapia cirúrgica. Uma explicação plausível para a semelhança microbiológica entre os dois grupos de pacientes associada aos resultados inferiores em fumadores poderá ser então a interferência com a cicatrização. No mesmo estudo foram avaliados os níveis de TNF- α no fluido crevicular gengival dos pacientes durante o *follow up*, de modo a tentar avaliar a resposta inflamatória e destruição tecidual; no entanto, apesar de não terem sido detectadas associações claras, houve uma tendência para níveis mais elevados de TNF- α associados a resultados inferiores ao tratamento. A associação mais notável, contudo,

foi observada entre o TNF- α e os pacientes fumadores, sugerindo que o TNF- α pode ser um indicador de resposta alterada ao tratamento associado ao tabaco (Bostrom et al., 1998). Estes resultados corroboram os de outros estudos prévios, que demonstraram que o tabaco tem um efeito negativo no processo de cicatrização seguido a vários tipos de cirurgia periodontal (Trombelli et al., 2003).

Na maioria dos estudos foram aplicados programas de controlo de placa pós-cirurgia, que contribuíram para a minimização do nível de reinfecção supra e subgingival, como comprovado através dos índices de placa e hemorragia, de modo consistente, tanto em fumadores como em não-fumadores. Estes resultados confirmam assim observações prévias que sugerem que as diferenças observadas entre fumadores e não fumadores não podem ser associadas com diferenças quantitativas na acumulação de placa (Trombelli et al., 2003, Scabbia et al., 2001, Preber and Bergstrom, 1990, Bostrom et al., 1998).

Os mecanismos pelos quais o tabaco poderá afectar a resposta aos procedimentos cirúrgicos periodontais poderão estar relacionados com a alteração da resposta imune do hospedeiro, efeitos na vascularização e/ou dano direccionado às células periodontais que podem contribuir activamente para a cicatrização pós-cirúrgica (Trombelli et al., 2003).

4.3 Antibioticoterapia

Apesar do tratamento periodontal mecânico ter demonstrado ser eficaz a longo prazo, pequenas – mas relevantes – proporções de localizações e pacientes não apresentam resposta adequada a este tipo de terapia (Angaji et al., 2010, Mascarenhas et al., 2005). Os fumadores incluem-se neste grupo de pacientes e os fracos resultados clínicos podem advir, entre outros, da presença de patogénios subgingivais mesmo após o TPNC. Hipotetizou-se também que, apesar da destarização e alisamento radicular conseguirem promover a desorganização do biofilme subgingival, as células planctónicas remanescentes poderão ser capazes de se reorganizar de novo num biofilme (Machion et al., 2004). Assim, a utilização conjunta de agentes antimicrobianos foi então sugerida como uma estratégia terapêutica adicional para aumentar a eficácia do tratamento mecânico na remoção de cálculo e toxinas

subgingivais (Angaji et al., 2010). Estes agentes podem ter acção local ou sistémica (Mascarenhas et al., 2005).

4.2.1 Antibióticos sistémicos

Estudos prévios dizem que os antibióticos sistémicos podem providenciar um tratamento mais efectivo em fumadores por eliminarem as bactérias invasoras dos tecidos (Dastoor et al., 2007).

Até à data, vários trabalhos de investigação foram efectuados, analisando a eficácia e efeitos de diversos antibióticos sistémicos na doença periodontal em pacientes fumadores. Dentro desses antibióticos incluem-se a azitromicina (Mascarenhas et al., 2005, Dastoor et al., 2007), o metronidazol e a sua associação com a amoxicilina (Silva et al., 2011, Matarazzo et al., 2008, Pahkla et al., 2006) e a doxiciclina em doses subantimicrobianas (Needleman et al., 2007, Preshaw et al., 2005).

a. Azitromicina

A azitromicina é um macrólido pertencente ao grupo dos azalídeos (Mascarenhas et al., 2005, Pradeep et al., 2013). Tem acção bacteriostática (Dastoor et al., 2007) e apresenta melhor absorção oral do que outros antibióticos do mesmo grupo pois é altamente resistente aos ácidos gástricos (Mascarenhas et al., 2005). Demonstrou ser efectiva contra bactérias gram negativas presentes nos tecidos periodontais, com especial eficácia contra o patógeno *A. Actinomycetemcomitans* (Dastoor et al., 2007, Pradeep et al., 2013). Entre as suas características encontram-se a elevada estabilidade em meio ácido, distribuição aumentada, fraca ligação às proteínas plasmáticas, absorção rápida e libertação tecidual prolongada, resultando em altas concentrações nos neutrófilos, macrófagos, fibroblastos, monócitos e células epiteliais, o que poderá explicar os elevados níveis de azitromicina encontrados nos tecidos infectados (Mascarenhas et al., 2005). Possui ainda a vantagem de, devido à sua posologia, proporcionar uma boa compliance por parte dos pacientes (Dastoor et al., 2007). Estas propriedades benéficas da azitromicina, aliadas à rara incidência de efeitos adversos e diminuição da resistência bacteriana comparativamente aos antibióticos comuns, sugeriram que os seus benefícios poderão ultrapassar os riscos quando usado em

conjunto com o tratamento cirúrgico ou não cirúrgico em fumadores pesados. São, no entanto, necessários mais ensaios clínicos para confirmar os achados deste estudo (Dastoor et al., 2007)

A nível clínico, a azitromicina melhorou os parâmetros observados quando usada em conjunto com a curetagem e o alisamento radicular, tendo sido observadas melhorias na redução da PS (Mascarenhas et al., 2005), ganho de NIC (Mascarenhas et al., 2005, Dastoor et al., 2007) e níveis de ICTP (marcador específico da reabsorção óssea) e de BANA (Mascarenhas et al., 2005). Relativamente à sua utilização concomitante com o tratamento cirúrgico, a azitromicina não demonstrou aumentar significativamente a redução da PS ou o ganho de NIC, nem reduziu o marcador de reabsorção óssea ICTP. No entanto, o seu valor clínico como terapia coadjuvante passa também pela proporcionalização de uma cicatrização mais rápida, diminuição da inflamação gengival a curto prazo e redução das bactérias periodontopatogénicas - teoriza-se que a administração de azitromicina possa ajudar a diminuir a proporção de bactérias do complexo vermelho de Socransky, pelo menos a curto prazo (Dastoor et al., 2007).

b. Metronidazol/metronidazol e amoxicilina

De entre os vários antibióticos utilizados no tratamento da periodontite crónica, o metronidazol ou o mesmo em combinação com a amoxicilina parecem ser as escolhas mais favoráveis. O metronidazol é um antimicrobiano com elevada eficácia contra espécies bacterianas anaeróbias estritas, tais como as espécies associadas ao aparecimento e progressão da periodontite. A associação deste fármaco com a amoxicilina mostrou também ser efectiva no tratamento de pacientes com periodontite agressiva ou pacientes infectados com *A. Actinomycetemcomitans* (Silva et al., 2011).

Apesar de, após TPNC, tanto a utilização apenas do metronidazol como a associação dos dois fármacos terem demonstrado efeitos benéficos nos fumadores com doença periodontal (relativamente ao tratamento apenas com recurso a terapia mecânica), a combinação metronidazol e amoxicilina mostrou não só os melhores resultados na redução de PS (Matarazzo et al., 2008, Silva et al., 2011), HAS (Matarazzo et al., 2008) e ganho de NIC como também melhores resultados microbiológicos (Matarazzo et al., 2008, Silva et al., 2011). Nos pacientes que foram

tratados com metronidazol associado a TPNC, o único benefício estatisticamente significativo observado foi uma maior redução dos valores da PS (Silva et al., 2011). Um efeito benéfico adicional observado com a combinação dos dois antibióticos foi a redução do número de localizações que posteriormente necessitaram de tratamento mais invasivo (bolsas maiores ou iguais a 5mm). Ainda relativamente a este parâmetro, o metronidazol associado a TPNC registou valores intermédios entre a associação dos dois antibióticos e o TPNC sem qualquer associação (Silva et al., 2011). Resultados semelhantes já tinham sido verificados em estudos que compararam a eficácia destes antibióticos em pacientes não fumadores (Rooney et al., 2002).

A nível microbiológico, ambas as terapias demonstraram também ser mais efectivas na redução das propoções de patogénios periodontais do que unicamente o tratamento periodontal mecânico (Matarazzo et al., 2008). A associação metronidazol e amoxicilina registou mais uma vez as alterações mais favoráveis, sendo que as bactérias do complexo vermelho de Socransky se apresentaram reduzidas em contagem, proporção e prevalência (Silva et al., 2011, Matarazzo et al., 2008). Os microrganismos putativos do complexo laranja apresentaram também diminuições significativas dos seus níveis (Silva et al., 2011, Matarazzo et al., 2008). Analisando o comportamento microbiológico de pacientes não fumadores aos quais foi aplicada a mesma terapia, verificou-se também uma redução das bactérias do complexo laranja, o que pode sugerir que as respostas menos favoráveis dos fumadores à terapia periodontal podem estar relacionadas com patogénios persistentes deste complexo (Silva et al., 2011). O tratamento com metronidazol também demonstrou uma redução significativa nas contagens e proporções de *T. forsythia* e *P. gingivalis*, contudo, não tão marcada como a redução do grupo previamente descrito (Matarazzo et al., 2008).

As doses ideais de metronidazol e amoxicilina para o tratamento da periodontite ainda não foram directamente estimadas; contudo, a maioria dos estudos usam a dose de 1500 mg/dia de amoxicilina, sendo a dose ideal de metronidazol, porém, mais controversa. Estudos mais antigos usaram 750 mg/dia; no entanto, o conhecimento de que dosagens mais baixas podem limitar os efeitos clínicos e sistémicos dos agentes administrados sistemicamente levou a um aumento na dosagem do metronidazol por diferentes grupos de investigadores para valores de 1200 mg/dia (Matarazzo et al., 2008).

Outros estudos que avaliaram os efeitos sistémicos destes fármacos no tratamento da periodontite não registaram resultados tão favoráveis. Porém, os estudos em questão utilizaram dosagens mais baixas de metronidazol, o que poderá ter contribuído para a baixa eficácia clínica (Palmer et al., 1999, Pahkla et al., 2006).

c. Doxicilina em doses subantimicrobianas (Periostat®)

O objectivo da utilização de doxiciclina em doses subantimicrobianas em conjunto com o tratamento periodontal convencional é a criação de condições óptimas para a estabilização do periodonto. Essas condições são obtidas através da redução da resposta inflamatória destrutiva do hospedeiro e do aumento da cicatrização (Preshaw et al., 2005). A doxiciclina demonstrou possuir outras propriedades, além das propriedades antimicrobianas, que podem contribuir positivamente para uma melhoria da doença (Williams et al., 2001, Ryder et al., 1999). Estudos *in vitro* demonstraram que este fármaco inibe as proteases através do bloqueio da conversão das proteases latentes em formas activas maduras e bloqueia a activação das MMP's através da quelação de iões metálicos (Korostoff et al., 2000, Grenier et al., 2002). A doxiciclina e outras tetraciclina quimicamente modificadas demonstraram ainda reduzir a actividade tecidual de degradação de enzimas como a collagenase, gelatinase, MMP8 e elastase (Llavaneras et al., 1999), e diminuir a reabsorção óssea (Bezerra et al., 2002, Ramamurthy et al., 2002).

As conclusões dos estudos efectuados sobre este agente químico são algo divergentes, sendo que nalguns trabalhos não foram observadas melhorias dos resultados clínicos, nomeadamente do ganho de NIC ou alterações no ICTP do FCG (Needleman et al., 2007). Outros estudos, contudo, apresentaram resultados positivos, demonstrando que a utilização adjunta de doxicilina ao TPNC em fumadores tem efeitos benéficos, tais como o aumento do NIC e redução da PS. Os efeitos da doxicilina foram observados em todos os locais afectados, particularmente em bolsas profundas maiores ou iguais a 6mm (Preshaw et al., 2005).

4.2.2 Antibióticos tópicos

O uso repetido e prolongado de antibióticos sistémicos pode resultar em diversos efeitos prejudiciais, incluindo o aparecimento de estirpes resistentes, infecções secundárias e problemas tais como a falta de compliance por parte do paciente. Assim, a administração local de antimicrobianos providencia uma solução útil para estas complicações. Esta forma de administração apresenta a vantagem de possibilitar a colocação do antibiótico directamente nos sítios pretendidos e assim atingir concentrações intrasulculares elevadas com o mínimo de exposição sistémica (Pradeep et al., 2013). Devem, no entanto, ser tidas em conta algumas considerações adicionais aquando da decisão da utilização de antibióticos tópicos, tais como o custo do material, o tempo adicional para a sua aplicação e a persistência do mesmo nas bolsas periodontais (mais favorável em bolsas após TPNC) (Hellstrom et al., 2008).

Os antibióticos tópicos mais discutidos na literatura e que apresentam maior número de estudos acerca dos seus efeitos em pacientes fumadores são a azitromicina em gel a 0,5% (Pradeep et al., 2013), claritromicina em gel a 0,5% (Agarwal et al., 2012), minociclina em microesferas (Hellstrom et al., 2008), doxiciclina em gel a 10% (Machion et al., 2004, L et al., 2007, Tomasi and Wennstrom, 2004) e metronidazol em gel a 25% (Palmer et al., 1999). No geral, a maioria dos estudos observam bons resultados com a utilização dos antibióticos tópicos no auxílio ao tratamento periodontal cirúrgico e não cirúrgico (Tomasi and Wennstrom, 2004, Hellstrom et al., 2008, Agarwal et al., 2012, Pradeep et al., 2013), demonstrando reduções das PS (Pradeep et al., 2013, Agarwal et al., 2012, Hellstrom et al., 2008), aumento do NIC e, por vezes, redução dos índices de placa, gengival (Pradeep et al., 2013, Agarwal et al., 2012) e de HAS (Pradeep et al., 2013).

Relativamente às alterações na microflora periodontal, foram efectuados estudos utilizando hiclato de doxiciclina a 10% e este fármaco demonstrou promover a eliminação das bactérias *T. forsythia* e *P. gingivalis* numa maior proporção de localizações do que a terapia mecânica convencional (Machion et al., 2004, L et al., 2007). A reaplicação periódica do fármaco entre 3 e 6 meses após a aplicação inicial parece também ser vantajosa (L et al., 2007).

Nem todos os estudos, contudo, observaram benefícios com a utilização da antibioticoterapia tópica. Utilizando gel de metronidazol a 25%, por exemplo, não foram observadas melhorias nos parâmetros clínicos (Palmer et al., 1999). É sugerido que esta discrepância de resultados possa ser atribuída às diferenças na performance farmacocinética e ao tempo expectável de actividade antibiótica do gel. É esperado que o mesmo se mantenha com uma concentração efectiva na bolsa periodontal durante o período máximo de 1 dia, enquanto que o gel de doxiciclina e as microesferas de minociclina, por exemplo, providenciam concentrações no fluido crevicular gengival com acção antimicrobiana por, pelo menos, 7 a 10 dias (Palmer et al., 1999, Williams et al., 2001). Relativamente à claritromicina em particular, os autores avaliaram a libertação do gel no fluido crevicular após a sua colocação e este apresentou concentrações detectáveis durante 7 semanas, comprovando o seu efeito prolongado (Agarwal et al., 2012). Recentemente, Burrell e Walters concluíram ainda que a claritromicina consegue atingir níveis mais elevados na gengiva do que no soro e que estes níveis são ainda mais elevados se a gengiva estiver inflamada (Burrell and Walters, 2008).

Apesar de, como referido, já existirem alguns estudos sobre o tema que sugerem resultados positivos, estes apresentam elevado grau de viés. Segundo a meta-análise de Angaji et al. (2010), a evidência dos benefícios dos antimicrobianos no tratamento da doença periodontal é, assim, insuficiente (Angaji et al., 2010, Pradeep et al., 2013), existindo ainda pouco consenso em relação à forma de apresentação, dosagem, duração do tratamento e possíveis associações de antibióticos (Pradeep et al., 2013).

É sabido que obter respostas óptimas ao tratamento periodontal em fumadores é uma tarefa desafiante e que os resultados do tratamento podem variar de paciente para paciente e entre diferentes dentes e superfícies dentárias. Seria então benéfico compreender os factores que podem afectar estas variações na resposta ao tratamento tanto em fumadores como em não fumadores (Meulman et al., 2012). Uma vez que existe muita heterogeneidade entre os diversos estudos sobre o tema, seria também útil, em estudos futuros, uniformizar/modificar certas características, como por exemplo:

- uniformização da classificação do paciente fumador e diferenciação entre fumador leve e fumador pesado, de modo a clarificar a ocorrência de efeitos

relacionados com a dose (Meulman et al., 2012, Angaji et al., 2010, Bostrom et al., 1998),

- utilização de testes bioquímicos para analisar e comprovar o hábito tabágico, tais como a medição dos metabolitos da nicotina na saliva (cotinina) ou medição do monóxido de carbono exalado, ao invés de avaliar os hábitos tabágicos do paciente unicamente com base nas suas declarações (Labriola et al., 2005),

- inclusão de dados como a perda dentária, para avaliar o impacto do tabaco na mesma (apenas possível em estudos com *follow-up* a longo prazo) (Labriola et al., 2005),

- selecção do número adequado da amostra de cada estudo e randomização dos estudos (Angaji et al., 2010),

- uniformização dos métodos utilizados para a examinação da flora periodontal (Darby et al., 2005),

- nos estudos que envolvem a terapia antibiótica, os estudos efectuados deveriam incluir sempre um grupo de controlo placebo e uma maior variedade de agentes antimicrobianos locais e sistémicos (Angaji et al., 2010). Poderiam ser também investigadas as possíveis interacções entre as substâncias presentes no tabaco e as diversas espécies microbianas, com o objectivo de estabelecer terapias específicas para este grupo de risco (Silva et al., 2011).

Seria também útil a realização de um maior número de estudos a longo prazo em que se observassem diversas populações com diversos estilos de vida (Bergstrom et al., 2000).

Verificaram-se ainda divergências nos diversos estudos a nível da severidade inicial da doença e no número de sessões de tratamento que os pacientes receberam (no caso do TPNC); no entanto, estas não pareceram influenciar significativamente o resultado dos mesmos. O tempo de *follow-up* também não pareceu criar discrepâncias nos resultados (Labriola et al., 2005), bem como o controlo de placa por parte dos pacientes (Kinane and Radvar, 1997, Grossi et al., 1997, Darby et al., 2005).

5. Abordagem do paciente fumador com doença periodontal

5.1 Efeitos da cessação tabágica do periodonto

A maioria dos estudos que investigaram os efeitos da cessação tabágica na doença periodontal concluíram que esta pode trazer um benefício a longo termo para a doença (Heasman et al., 2006, Bergstrom et al., 2000, Grossi et al., 1997). Existe, no entanto, alguma falta de evidência no que diz respeito à confirmação inequívoca e científica dos benefícios da cessação do hábito tabágico. Bolin et al., 1993, num estudo sobre a perda de osso alveolar com *follow up* radiográfico a 10 anos, observaram que a progressão da perda óssea era significativamente mais lenta em indivíduos que deixaram de fumar durante o estudo, comparativamente aos que continuavam a fumar. No entanto, a cessação tabágica não consegue reverter a destruição periodontal já provocada pelo tabaco (Johnson and Guthmiller, 2007).

Deixar de fumar é também benéfico para pacientes a efectuarem tratamento periodontal (Heasman et al., 2006). Antigos fumadores parecem ter uma resposta ao tratamento periodontal semelhante aos não fumadores (Labriola et al., 2005, Johnson and Guthmiller, 2007, Bergstrom et al., 2000, Hughes et al., 2006, Kaldahl et al., 1996). Em contraste com os fumadores, os antigos fumadores parecem exibir maior redução das PS e aumento de NIC (Grossi et al., 1997), do fluido crevicular e do fluxo sanguíneo gengival, sugerindo assim uma estabilização da condição (Bergstrom, 2004).

Kaldahl et al. (1996) observaram inclusive uma tendência dos antigos fumadores para exibirem uma maior redução de PS do que os não fumadores – apesar de esta não ser estatisticamente significativa – e também uma tendência para uma maior melhoria do NIC, mas em menor escala. Os antigos fumadores apresentavam-se, no entanto, com maiores PS iniciais, o que poderia ser extrapolado para indicar maior perda de inserção. As diferenças na destruição periodontal entre estes dois grupos de fumadores são expectáveis dado que o tabaco demonstrou ser um factor de risco para a destruição periodontal. Assim, o que aparenta ser uma tendência para uma resposta mais favorável dos antigos fumadores comparativamente a não fumadores poderá ser decorrente da maior destruição periodontal nos antigos fumadores, tal como demonstrado pela falta de significância estatística. Este facto indica que a história passada de hábitos tabágicos,

apesar de ser um factor contributivo para a severidade da destruição periodontal, não afecta directamente os resultados ao tratamento (Kaldahl et al., 1996).

Os efeitos do tabaco no ambiente e flora subgengivais também parecem ser reversíveis, afirmação esta evidenciada pelo facto de que uma proporção comparável de antigos fumadores e não fumadores não acusaram presença de *T. forsythia* ou *P. gingivalis* após TPNC, enquanto que a maioria dos fumadores, pelo contrario, apresentaram estes patogénios (Grossi et al., 1997).

A cessação tabágica parece ser também efectiva na melhoria da resposta dos pacientes à terapia cirúrgica (Johnson and Guthmiller, 2007, Javed et al., 2012) e na redução das complicações que resultam da mesma (Javed et al., 2012).

A duração ideal da cessação tabágica a partir da qual pode ser observada uma redução do risco de resposta alterada ao tratamento periodontal permanece incerta. Os resultados de Bostrom et al., 1998, e Kim et al., 2007, mostraram uma melhoria periodontal em antigos fumadores em comparação com fumadores actuais; contudo, nestes estudos, os antigos fumadores foram definidos como indivíduos que cessaram o hábito tabágico desde há, no mínimo, 5 anos (Bostrom et al., 1998) e 1 ano (Kim et al., 2007). Um outro estudo englobou na sua avaliação alguns antigos fumadores que reportaram ter deixado apenas alguns meses antes do diagnóstico e obtiveram resposta ao tratamento semelhantes a não fumadores. Estes dados apontam para um efeito imediato da cessação tabágica na resposta ao tratamento. São, no entanto, necessárias investigações mais detalhadas sobre esta questão, incluindo uma população maior especificamente escolhida para a abordagem deste tema (Hughes et al., 2006) e *follow up's* a longo prazo (Javed et al., 2012).

O potencial benéfico da cessação tabágica é provavelmente mediado por um numero de diferentes vias que podem incluir uma mudança para uma flora subgengival menos patogénica, recuperação da microcirculação gengival, restauração da função neutrofílica, metabolismo e viabilidade, abrandar da resposta imune aumentada e restabelecimento de desequilíbrios na produção local ou sistémica de citocinas (Heasman et al., 2006). O número de estudos sobre a cessação tabágica, seus efeitos e mecanismos é ainda, contudo, limitado e as discrepâncias nos seus resultados impedem-se de chegar a conclusões válidas (Labriola et al., 2005).

5.2 O tratamento periodontal adequado ao paciente fumador

A compreensão da importância do tabaco como um factor de risco para a doença periodontal deve ser aplicada à abordagem clínica da doença (Bergstrom, 2004). As revisões de estudos longitudinais que comparam as diversas terapias periodontais sugerem que inicialmente deveria optar-se por uma abordagem não cirúrgica, seguida de procedimentos cirúrgicos para eliminar ou reduzir as bolsas periodontais remanescentes. Medidas terapêuticas adicionais, tais como a terapia antimicrobiana sistémica, deverão ser consideradas apenas se a terapia mecânica falhou e a doença tem vindo a progredir ao longo do tempo. Devem ser tidas em conta também a competência do clínico e o tempo dispendido para o tratamento não cirúrgico (Papantonopoulos, 1999). No entanto, Heasman et al., 2006, observaram que, após o TPNC, um grande número de fumadores necessitam de um tratamento mais prolongado. e sugeriram então que os fumadores poderão beneficiar de uma abordagem cirúrgica em primeira instância. Relativamente aos agentes antimicrobianos, alguns estudos sugerem que os seus benefícios poderão ultrapassar os riscos quando usado em conjunto com o tratamento cirúrgico ou não cirúrgico em fumadores pesados (Dastoor et al., 2007).

A decisão na escolha de tratamento não cirúrgico ou cirúrgico deve depender sempre do paciente, sendo que deve ser fornecida informação detalhada ao mesmo sobre as probabilidades de sucesso ou fracasso, possíveis complicações de cada tratamento, tempo e custos. A idade, as despesas, experiências prévias e preferências pessoais são factores podem afectar a decisão do paciente (Papantonopoulos, 1999).

A eficácia reduzida da terapia periodontal em pacientes fumadores indica que a cessação tabágica deve ser uma opção apresentada aos mesmos que desejem tal tratamento (Labriola et al., 2005). As intervenções de cessação tabágica podem ser bem sucedidas no consultório dentário, mas requerem formação e recursos mais avançados. Os dados sugerem que a recorrência da doença é bastante comum em fumadores, pelo que os mesmos devem ser alertados para esta informação antes do consentimento do tratamento (Labriola et al., 2005). Numa primeira abordagem, o paciente fumador tem que ser informado sobre o facto de que o resultado do tratamento vai ser inferior ao normal ou de que o tratamento pode até não resultar. Secundariamente, a influência negativa do tabaco tem que ser considerada na abordagem do paciente. Aqui, a cessação do hábito é a parte mais importante. O paciente decide se quer ou não continuar o

hábito, mas o médico toma as decisões relativas à terapia, estando consciente de que, a longo prazo, o prognóstico do tratamento periodontal para pacientes que continuem o hábito tabágico é inferior (Bergstrom, 2004). Dado que o hábito tabágico geralmente se inicia em indivíduos mais jovens, o médico dentista deve ainda encorajar a prevenção e tentar demover a população jovem da iniciação de tal hábito (Bergstrom, 2004).

5.3 O papel do médico dentista – a cessação tabágica

De acordo com a American Dental Association, os dentistas desempenham um papel essencial no aconselhamento sobre a cessação tabágica (Hughes et al., 2006). Uma grande parte da população, incluindo fumadores, visita o seu médico dentista regularmente (Sandhu, 2001), e uma vez que o tabaco tem implicações tanto nos tecidos periodontais como na saúde geral do paciente, este deve estar preparado para ajudar os pacientes a deixar de fumar. De modo a auxiliar o profissional de saúde na caracterização e compreensão do paciente fumador, foram sugeridos diversos modelos, sendo que o modelo transteorético é actualmente o mais frequentemente utilizado. Este modelo descreve a progressão da atitude do paciente relativamente ao hábito em 5 estadios, ajudando assim o profissional de saúde a compreender qual o estadio em que o paciente se encontra e qual o tipo de suporte mais indicado para o mesmo (Hilgers and Kinane, 2004):

1. Pré-contemplação: o paciente não está consciente de que o hábito é a causa do seu problema e não tem intenção de cessar de fumar. O objectivo consiste em despertar o paciente para o seu problema, de modo a guiá-lo para o estadio seguinte.
2. Contemplação: o paciente já está consciente de que o hábito tabágico é a causa do seu problema e expressa a intenção de parar dentro de 6 meses. O objectivo é reforçar e encorajar o paciente a seguir essa intenção.
3. Preparação: o paciente planeia deixar de fumar dentro de 1 mês. Os pacientes neste estadio já tentaram deixar de fumar anteriormente, mas sem sucesso; no entanto, encontram-se muito receptivos, pelo que devem ser sugeridas terapias coadjuvantes.

4. *Acção*: o paciente deixa de fumar e mantém-se em abstinência inicial. Devem ser efectuados esforços para controlar os sintomas de abstinência que poderão sugerir nesta fase.
5. *Manutenção*: o paciente cessou o hábito de fumar durante 6 meses consecutivos. Devem ser efectuados esforços para prevenir eventuais recaídas (Prochaska and DiClemente, 1983).

Existem ainda outras guidelines, como o modelo dos 5A's, cujo objectivo é o de guiar o médico dentista nas das atitudes e aconselhamento que o mesmo deve providenciar ao paciente.

1. *Ask*: questionar o paciente sobre os seus hábitos actuais e passados. Este passo deve ser repetido em todas as consultas.
2. *Advise*: aconselhar todos os pacientes fumadores a deixarem de fumar.
3. *Assess*: avaliar o estado actual do fumador através do modelo transteorético.
4. *Assist*: providenciar ajuda ao paciente durante o estadio de preparação, incluindo sugerir terapias coadjuvantes como a terapia de substituição da nicotina.
5. *Arrange*: acompanhar o paciente e a evolução do mesmo e referenciar ao paciente uma clínica de cessação tabágica, se necessário (Hilgers and Kinane, 2004).

A cessação tabágica é um processo difícil para muitos pacientes. Normalmente, estes passam por três ou quatro tentativas de cessação antes de conseguir deixar o hábito. O paciente não deve ser aconselhado a reduzir o hábito gradualmente. Ao invés, este deve estabelecer uma data para cessar completamente de fumar. Diversos estudos demonstraram que quando um indivíduo reduz o número de cigarros/dia, o mesmo fuma com mais eficiência, compensando subconscientemente as flutuações nos níveis de nicotina na corrente sanguínea (Hilgers and Kinane, 2004).

O médico dentista deve também estar bem informado das diversas terapias coadjuvantes que existem, como a terapia de substituição de nicotina (Silagy et al., 2004), terapia farmacológica com antidepressivos (Holm and Spencer, 2000) ou ainda outras terapia alternativas e conhecer as suas indicações e contraindicações, vantagens e

desvantagens. A necessidade de utilização destas terapias deve ser avaliada consoante o grau de dependência do paciente, sendo que fumadores pesados requerem níveis de actuação diferentes de fumadores leves ou moderados (Sandhu, 2001). Adicionalmente, o paciente deve planear cessar o hábito numa altura em que a sua vida pessoal, familiar e profissional estejam numa fase positiva. Se outros membros do agregado familiar também tiverem o hábito de fumar e quiserem cessar, a cessação deve ser feita em conjunto (Hilgers and Kinane, 2004).

6. Conclusão

O papel do tabaco como factor de risco para a doença periodontal é suportado pela literatura. Esta influência negativa no periodonto parece ser exercida a vários níveis, nomeadamente na imunidade individual, vascularização dos tecidos e microflora periodontal; no entanto, e apesar de já existirem alguns estudos sobre o assunto, os mecanismos exactos desta relação ainda estão por elucidar. Este conjunto de alterações leva a que existam também alterações clínicas, sendo que a doença periodontal em pacientes fumadores acaba por adquirir algumas características particulares e mais acentuadas do que as observadas em pacientes não fumadores.

Ao afectar as características da doença periodontal, o tabaco vai ter também influência na resposta do paciente ao tratamento. A evidência indica que tanto o TPNC como o TPC e a antibioticoterapia apresentam efeitos menos favoráveis em pacientes fumadores, comparando com não fumadores. Mais uma vez, as razões por detrás da fraca resposta por parte dos fumadores ainda não se encontram bem esclarecidas, sendo que as propostas sugeridas envolvem também os efeitos na resposta imune, vascularização e microflora periodontal. Parece ser particularmente inconclusiva a relação entre a resposta microbiológica e a resposta clínica apresentada por pacientes fumadores, sendo difícil averiguar a direcção da relação causa-efeito.

É certo que as observações indicam que TPNC, TPC e antibioticoterapia apresentam resultados inferiores em fumadores; no entanto, está por elucidar a relevância e implicações clínicas derivadas destes resultados. Ficam por definir qual ou quais os tratamentos de primeira escolha ideais em pacientes com hábitos tabágicos e o que esperar do tratamento a longo prazo destes indivíduos. Assim, paralelamente a trabalhos de investigação com o objectivo de desvendar e contornar o mecanismo

exacto da acção do tabaco no periodonto, deveriam ser efectuados estudos ou desenvolvidas guidelines que auxiliassem o periodontologista na sua abordagem clínica ao paciente fumador com doença periodontal.

É de extrema importância salientar novamente a necessidade da existência de mais estudos sobre a relação tabaco/doença e tratamento periodontal, nomeadamente de estudos longitudinais a longo prazo e estudos homogéneos. A grande discrepância de critérios e falta de uniformidade entre os estudos dificultam significativamente a sua inclusão em revisões sistemáticas e meta-análises, dificultando as conclusões a tirar sobre este tema.

Por fim, a cessação tabágica demonstrou invariavelmente efeitos positivos no periodonto dos pacientes. Assim, os malefícios do tabaco parecem ser reversíveis, não sendo no entanto reversível a destruição periodontal anteriormente provocada/acentuada pelo tabaco. Antigos fumadores demonstram respostas mais favoráveis às diversas modalidades de tratamento periodontal, respostas estas comparáveis às observadas em não fumadores. Desta forma, a cessação tabágica parece uma hipótese promissora para estes pacientes. O médico dentista tem então, de certo modo, uma obrigação de guiar e auxiliar o paciente nesta decisão. A informação e consciencialização do dentista e da equipa de saúde oral no geral são necessárias e pertinentes, dado que o tabaco é um agente prejudicial não só para a saúde periodontal/oral mas também para a saúde geral da população.

7. Bibliografia

1. Agarwal, E., Pradeep, A. R., Bajaj, P. & Naik, S. B. Efficacy of local drug delivery of 0.5% clarithromycin gel as an adjunct to non-surgical periodontal therapy in the treatment of current smokers with chronic periodontitis: a randomized controlled clinical trial. *J Periodontol* 2012; 83:1155-1163.
2. Ah, M. K., Johnson, G. K., Kaldahl, W. B., Patil, K. D. & Kalkwarf, K. L. The effect of smoking on the response to periodontal therapy. *J Clin Periodontol* 1994; 21:91-97.
3. Angaji, M., Gelskey, S., Nogueira-Filho, G. & Brothwell, D. A systematic review of clinical efficacy of adjunctive antibiotics in the treatment of smokers with periodontitis. *J Periodontol* 2010; 81:1518-1528.
4. Armitage, G. C. Periodontal diagnoses and classification of periodontal diseases. *Periodontol 2000* 2004; 34:9-21.
5. Bergstrom, J. Tobacco smoking and chronic destructive periodontal disease. *Odontology* 2004; 92:1-8.
6. Bergstrom, J., Eliasson, S. & Dock, J. A 10-year prospective study of tobacco smoking and periodontal health. *J Periodontol* 2000; 71:1338-1347.
7. Bezerra, M. M., Brito, G. A., Ribeiro, R. A. & Rocha, F. A. Low-dose doxycycline prevents inflammatory bone resorption in rats. *Braz J Med Biol Res* 2002; 35:613-616.
8. Biddle, A. J., Palmer, R. M., Wilson, R. F. & Watts, T. L. Comparison of the validity of periodontal probing measurements in smokers and non-smokers. *J Clin Periodontol* 2001; 28:806-812.
9. Bolin, A., Eklund, G., Frithiof, L. & Lavstedt, S. The effect of changed smoking habits on marginal alveolar bone loss. A longitudinal study. *Swed Dent J* 1993; 17:211-216.
10. Bostrom, L., Linder, L. E. & Bergstrom, J. Influence of smoking on the outcome of periodontal surgery. A 5-year follow-up. *J Clin Periodontol* 1998; 25:194-201.
11. Burrell, R. C. & Walters, J. D. Distribution of systemic clarithromycin to gingiva. *J Periodontol* 2008; 79:1712-1718.
12. Burt, B. Position paper: epidemiology of periodontal diseases. *J Periodontol* 2005; 76:1406-1419.

13. Chambrone, L., Chambrone, D., Pustiglioni, F. E., Chambrone, L. A. & Lima, L. A. The influence of tobacco smoking on the outcomes achieved by root-coverage procedures: a systematic review. *J Am Dent Assoc* 2009; 140:294-306.
14. Cugini, M. A., Haffajee, A. D., Smith, C., Kent, R. L., Jr. & Socransky, S. S. The effect of scaling and root planing on the clinical and microbiological parameters of periodontal diseases: 12-month results. *J Clin Periodontol* 2000; 27:30-36.
15. Darby, I. B., Hodge, P. J., Riggio, M. P. & Kinane, D. F. Clinical and microbiological effect of scaling and root planing in smoker and non-smoker chronic and aggressive periodontitis patients. *J Clin Periodontol* 2005; 32:200-206.
16. Dastoor, S. F., Travan, S., Neiva, R. F., Rayburn, L. A., Giannobile, W. V. & Wang, H. L. Effect of adjunctive systemic azithromycin with periodontal surgery in the treatment of chronic periodontitis in smokers: a pilot study. *J Periodontol*, 2007; 1887-1896.
17. Eggert, F. M., McLeod, M. H. & Flowerdew, G. Effects of smoking and treatment status on periodontal bacteria: evidence that smoking influences control of periodontal bacteria at the mucosal surface of the gingival crevice. *J Periodontol* 2001; 72:1210-1220.
18. Grenier, D., Plamondon, P., Sorsa, T., Lee, H. M., McNamara, T., Ramamurthy, N. S., Golub, L. M., Teronen, O. & Mayrand, D. Inhibition of proteolytic, serpinolytic, and progelatinase-b activation activities of periodontopathogens by doxycycline and the non-antimicrobial chemically modified tetracycline derivatives. *J Periodontol* 2002; 73:79-85.
19. Grossi, S. G., Skrepcinski, F. B., DeCaro, T., Zambon, J. J., Cummins, D. & Genco, R. J. Response to periodontal therapy in diabetics and smokers. *J Periodontol* 1996; 67:1094-1102.
20. Grossi, S. G., Zambon, J., Machtei, E. E., Schifferle, R., Andreana, S., Genco, R. J., Cummins, D. & Harrap, G. Effects of smoking and smoking cessation on healing after mechanical periodontal therapy. *J Am Dent Assoc* 1997; 128:599-607.
21. Haffajee, A. D., Cugini, M. A., Dibart, S., Smith, C., Kent, R. L., Jr. & Socransky, S. S. The effect of SRP on the clinical and microbiological parameters of periodontal diseases. *J Clin Periodontol* 1997; 24:324-334.

22. Haussmann, H. J. Use of hazard indices for a theoretical evaluation of cigarette smoke composition. *Chem Res Toxicol* 2012; 25:794-810.
23. Heasman, L., Stacey, F., Preshaw, P. M., McCracken, G. I., Hepburn, S. & Heasman, P. A. The effect of smoking on periodontal treatment response: a review of clinical evidence. *J Clin Periodontol* 2006; 33:241-253.
24. Hellstrom, M. K., McClain, P. K., Schallhorn, R. G., Bellis, L., Hanlon, A. L. & Ramberg, P. Local minocycline as an adjunct to surgical therapy in moderate to severe, chronic periodontitis. *J Clin Periodontol* 2008; 35:525-531.
25. Hilgers, K. K. & Kinane, D. F. Smoking, periodontal disease and the role of the dental profession. *Int J Dent Hyg* 2004; 2:56-63.
26. Holm, K. J. & Spencer, C. M. Bupropion - A review of its use in the management of smoking cessation. *Drugs* 2000; 59:1007-1024.
27. Hughes, F. J., Syed, M., Koshy, B., Bostanci, N., McKay, I. J., Curtis, M. A., Marcenes, W. & Croucher, R. E. Prognostic factors in the treatment of generalized aggressive periodontitis: II. Effects of smoking on initial outcome. *J Clin Periodontol* 2006; 33:671-676.
28. Javed, F., Al-Rasheed, A., Almas, K., Romanos, G. E. & Al-Hezaimi, K. Effect of cigarette smoking on the clinical outcomes of periodontal surgical procedures. *Am J Med Sci* 2012; 343:78-84.
29. Johnson, G. K. & Guthmiller, J. M. The impact of cigarette smoking on periodontal disease and treatment. *Periodontol 2000* 2007; 44:178-194.
30. Kaldahl, W. B., Johnson, G. K., Patil, K. D. & Kalkwarf, K. L. Levels of cigarette consumption and response to periodontal therapy. *J Periodontol* 1996; 67:675-681.
31. Kamma, J. J. & Baehni, P. C. Five-year maintenance follow-up of early-onset periodontitis patients. *J Clin Periodontol* 2003; 30:562-572.
32. Kim, T. S., Schenk, A., Lungeanu, D., Reitmeir, P. & Eickholz, P. Nonsurgical and surgical periodontal therapy in single-rooted teeth. *Clin Oral Investig* 2007; 11:391-399.
33. Kinane, D. F. & Radvar, M. The effect of smoking on mechanical and antimicrobial periodontal therapy. *J Periodontol* 1997; 68:467-472.
34. Korostoff, J. M., Wang, J. F., Sarment, D. P., Stewart, J. C., Feldman, R. S. & Billings, P. C. Analysis of in situ protease activity in chronic adult periodontitis

- patients: expression of activated MMP-2 and a 40 kDa serine protease. *J Periodontol* 2000; 71:353-360.
35. Kremer, B. H., Loos, B. G., van der Velden, U., van Winkelhoff, A. J., Craandijk, J., Bulthuis, H. M., Hutter, J., Varoufaki, A. S. & van Steenberghe, T. J. Peptostreptococcus micros smooth and rough genotypes in periodontitis and gingivitis. *J Periodontol* 2000; 71:209-218.
36. L, M. S., Andia, D. C., Casati, M. Z., Nociti, F. H., Jr., Sallum, E. A., Gollwitzer, J. & Walker, C. B. Microbiologic changes following administration of locally delivered doxycycline in smokers: a 15-month follow-up. *J Periodontol* 2007; 78:2143-2149.
37. Labriola, A., Needleman, I. & Moles, D. R. Systematic review of the effect of smoking on nonsurgical periodontal therapy. *Periodontol* 2000 2005; 37:124-137.
38. Lang, N., Bartold, P. M., Cullinan, M., Jeffcoat, M., Mombelli, A., Murakami, S., Page, R., Papapanou, P. N., Tonetti, M. & Van Dyke, T. E. Consensus report: aggressive periodontitis. *Annals of Periodontology* 1999; 4:53.
39. Llanvaneras, A., Golub, L. M., Rifkin, B. R., Heikkila, P., Sorsa, T., Teronen, O., Salo, T., Liu, Y., Ryan, M. E. & Ramamurthy, N. S. CMT-8/clodronate combination therapy synergistically inhibits alveolar bone loss in LPS-induced periodontitis. *Ann N Y Acad Sci* 1999; 878:671-674.
40. Machion, L., Andia, D. C., Saito, D., Klein, M. I., Goncalves, R. B., Casati, M. Z., Nociti, F. H., Jr. & Sallum, E. A. Microbiological changes with the use of locally delivered doxycycline in the periodontal treatment of smokers. *J Periodontol* 2004; 75:1600-1604.
41. Mascarenhas, P., Gapski, R., Al-Shammari, K., Hill, R., Soehren, S., Fenno, J. C., Giannobile, W. V. & Wang, H. L. Clinical response of azithromycin as an adjunct to non-surgical periodontal therapy in smokers. *J Periodontol* 2005; 76:426-436.
42. Matarazzo, F., Figueiredo, L. C., Cruz, S. E., Faveri, M. & Feres, M. Clinical and microbiological benefits of systemic metronidazole and amoxicillin in the treatment of smokers with chronic periodontitis: a randomized placebo-controlled study. *J Clin Periodontol* 2008; 35:885-896.
43. Meisel, P., Siegemund, A., Dombrowa, S., Sawaf, H., Fanghaenel, J. & Kocher, T. Smoking and polymorphisms of the interleukin-1 gene cluster (IL-1alpha, IL-

- 1beta, and IL-1RN) in patients with periodontal disease. *J Periodontol* 2002; 73:27-32.
44. Meulman, T., Casarin, R. C., Peruzzo, D. C., Giorgetti, A. P., Barbagallo, A., Casati, M. Z., Sallum, E. A., Goncalves, R. B. & Nociti, F. H., Jr. Impact of supragingival therapy on subgingival microbial profile in smokers versus non-smokers with severe chronic periodontitis. *J Oral Microbiol* 2012;4.
45. Mooney, J., Hodge, P. J. & Kinane, D. F. Humoral immune response in early-onset periodontitis: influence of smoking. *J Periodontal Res* 2001; 36:227-232.
46. National Toxicology, P. Tobacco-related exposures: tobacco smoking. *Rep Carcinog* 2011; 12:408-410.
47. Needleman, I., Suvan, J., Gilthorpe, M. S., Tucker, R., St George, G., Giannobile, W., Tonetti, M. & Jarvis, M. A randomized-controlled trial of low-dose doxycycline for periodontitis in smokers. *J Clin Periodontol* 2007; 34:325-333.
48. Pahkla, E. R., Koppel, T., Naaber, P., Saag, M. & Loivukene, K. The efficacy of non-surgical and systemic antibiotic treatment on smoking and non-smoking periodontitis patients. *Stomatologija* 2006; 8:116-121.
49. Palmer, R. M., Matthews, J. P. & Wilson, R. F. Non-surgical periodontal treatment with and without adjunctive metronidazole in smokers and non-smokers. *J Clin Periodontol* 1999; 26:158-163.
50. Papantonopoulos, G. H. Smoking influences decision making in periodontal therapy: a retrospective clinical study. *J Periodontol* 1999; 70:1166-1173.
51. Pihlstrom, B. L., Michalowicz, B. S. & Johnson, N. W. Periodontal diseases. *Lancet* 2005; 366:1809-1820.
52. Pradeep, A. R., Bajaj, P., Agarwal, E., Rao, N. S., Naik, S. B., Kalra, N. & Priyanaka, N. Local drug delivery of 0.5% azithromycin in the treatment of chronic periodontitis among smokers. *Aust Dent J* 2013; 58:34-40.
53. Preber, H. & Bergstrom, J. Effect of non-surgical treatment on gingival bleeding in smokers and non-smokers. *Acta Odontol Scand* 1986; 44:85-89.
54. Preber, H. & Bergstrom, J. The effect of non-surgical treatment on periodontal pockets in smokers and non-smokers. *J Clin Periodontol* 1986; 13:319-323.
55. Preber, H. & Bergstrom, J. Effect of cigarette smoking on periodontal healing following surgical therapy. *J Clin Periodontol* 1999; 17:324-328.

56. Preber, H., Linder, L. & Bergstrom, J. Periodontal healing and periopathogenic microflora in smokers and non-smokers. *J Clin Periodontol* 1995; 22:946-952.
57. Preshaw, P. M., Hefti, A. F. & Bradshaw, M. H. Adjunctive subantimicrobial dose doxycycline in smokers and non-smokers with chronic periodontitis. *J Clin Periodontol* 2005; 32:610-616.
58. Prochaska, J. O. & DiClemente, C. C. Stages and processes of self-change of smoking: toward an integrative model of change. *J Consult Clin Psychol* 1983; 51:390-395.
59. Pucher, J. J., Shibley, O., Dentino, A. R. & Ciancio, S. G. Results of limited initial periodontal therapy in smokers and non-smokers. *J Periodontol* 1997; 68:851-856.
60. Ramamurthy, N. S., Rifkin, B. R., Greenwald, R. A., Xu, J. W., Liu, Y., Turner, G., Golub, L. M. & Vernillo, A. T. Inhibition of matrix metalloproteinase-mediated periodontal bone loss in rats: a comparison of 6 chemically modified tetracyclines. *J Periodontol* 2002; 73:726-734.
61. Renvert, S., Dahlen, G. & Wikstrom, M. The clinical and microbiological effects of non-surgical periodontal therapy in smokers and non-smokers. *J Clin Periodontol* 1998; 25:153-157.
62. Rooney, J., Wade, W. G., Sprague, S. V., Newcombe, R. G. & Addy, M. Adjunctive effects to non-surgical periodontal therapy of systemic metronidazole and amoxycillin alone and combined. A placebo controlled study. *J Clin Periodontol* 2002; 29:342-350.
63. Ryder, M. I., Pons, B., Adams, D., Beiswanger, B., Blanco, V., Bogle, G. et al. Effects of smoking on local delivery of controlled-release doxycycline as compared to scaling and root planing. *J Clin Periodontol* 1999; 26:683-691.
64. Sandhu, H. S. A practical guide to tobacco cessation in dental offices. *J Can Dent Assoc* 2001; 67:153-157.
65. Scabbia, A., Cho, K. S., Sigurdsson, T. J., Kim, C. K. & Trombelli, L. Cigarette smoking negatively affects healing response following flap debridement surgery. *J Periodontol* 2001; 72:43-49.
66. Silagy, C., Lancaster, T., Stead, L., Mant, D. & Fowler, G. Nicotine replacement therapy for smoking cessation. *Cochrane Database Syst Rev* 2004, CD000146.
67. Silva, M. P., Feres, M., Siroto, T. A., Soares, G. M., Mendes, J. A., Faveri, M. & Figueiredo, L. C. Clinical and microbiological benefits of metronidazole

- alone or with amoxicillin as adjuncts in the treatment of chronic periodontitis: a randomized placebo-controlled clinical trial. *J Clin Periodontol* 2011; 38:828-837. doi:10.1111/j.1600-051X.2011.01763.x.
68. Socransky, S. S. & Haffajee, A. D. Periodontal microbial ecology. *Periodontol* 2000 2005; 38:135-187.
69. Teles, R. P., Haffajee, A. D. & Socransky, S. S. Microbiological goals of periodontal therapy. *Periodontol* 2000 2006; 42:180-218.
70. Tomasi, C., Leyland, A. H. & Wennstrom, J. L. Factors influencing the outcome of non-surgical periodontal treatment: a multilevel approach. *J Clin Periodontol* 2004; 34:682-690.
71. Tomasi, C. & Wennstrom, J. L. Locally delivered doxycycline improves the healing following non-surgical periodontal therapy in smokers. *J Clin Periodontol* 2004; 31:589-595.
72. Trombelli, L., Cho, K. S., Kim, C. K., Scapoli, C. & Scabbia, A. Impaired healing response of periodontal furcation defects following flap debridement surgery in smokers. A controlled clinical trial. *J Clin Periodontol* 2003; 30:81-87.
73. Van der Velden, U., Varoufaki, A., Hutter, J. W., Xu, L., Timmerman, M. F., Van Winkelhoff, A. J. & Loos, B. G. Effect of smoking and periodontal treatment on the subgingival microflora. *J Clin Periodontol* 2003; 30:603-610.
74. van Winkelhoff, A. J., Bosch-Tijhof, C. J., Winkel, E. G. & van der Reijden, W. A. Smoking affects the subgingival microflora in periodontitis. *J Periodontol* 2001; 72:666-671.
75. Wan, C. P., Leung, W. K., Wong, M. C., Wong, R. M., Wan, P., Lo, E. C. & Corbet, E. F. Effects of smoking on healing response to non-surgical periodontal therapy: a multilevel modelling analysis. *J Clin Periodontol* 2009; 36:229-239.
76. Williams, R. C., Paquette, D. W., Offenbacher, S., Adams, D. F., Armitage, G. C., Bray, K. et al. Treatment of periodontitis by local administration of minocycline microspheres: a controlled trial. *J Periodontol* 2001; 72:1535-1544.
77. Zuabi, O., Machtei, E. E., Ben-Aryeh, H., Ardekian, L., Peled, M. & Laufer, D. The effect of smoking and periodontal treatment on salivary composition in patients with established periodontitis. *J Periodontol* 1999; 70:1240-1246.